Aus der Universitäts Kinderklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. J. Ströder

DIE WERTIGKEIT UNTERSCHIEDLICHER PARAMETER, INSBESONDERE DER GLIADIN- KBR UND DES XYLOSETESTES IN DER DIAGNOSTIK DER ZÖLIAKIE

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Eva Ross
aus Mainz

Würzburg, 7. Juli 1980

Aus der Universitäts Kinderklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. J. Ströder

DIE WERTIGKEIT UNTERSCHIEDLICHER PARAMETER, INSBESONDERE DER GLIADIN- KBR UND DES XYLOSETESTES IN DER DIAGNOSTIK DER ZÖLIAKIE

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Eva Ross

aus Mainz

Würzburg, 7. Juli 1980

Referent	:	Prof. Dr. Dr. h.c. J. STRÖDER
Korreferent	:	Prof. Dr. H. KASPER
Dekan	:	Prof. Dr. K.-H. WULF

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0148

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A)	EINLEITUNG	1
B)	KRANKENGUT UND METHODEN	4
C)	ERGEBNISSE	8
	a) Gruppe I	
	b) Gruppe II	
	c) Gruppe III	
	d) Gruppe IV	
D)	DISKUSSION	23
E)	ZUSAMMENFASSUNG	36
F)	LITERATURVERZEICHNIS	39

A) EINLEITUNG

Die Kardinalsymptome der Zöliakie wurden schon 1888 von dem Engländer Samuel Gee (32) beschrieben, der diese Verdauungsinsuffizienz als "coeliac affection" bezeichnete, während sich im deutschen Sprachraum zunächst durch die Arbeiten von Heubner (38) und Herter (39) der Begriff Heubner-Herter Erkrankung oder Infantilismus intestinalis verbreitete.

Die eigentliche Zöliakieforschung nahm jedoch ihren Anfang, als Dicke im Jahre 1950 (21) die schädigende Wirkung des Kleibereiweißes Gluten auf die Darmschleimhaut von Zöliakiepatienten entdeckte.

Verschiedene Untersuchungen wurden zur Diagnosesicherung und Differentialdiagnose der Zöliakie herangezogen. Neben der Dünndarmbiopsie als derzeit zuverlässigstes Kriterium für diese Erkrankung, neben Resorptionsfunktionstesten wie der Xylosetest oder quantitative Stuhlfettbestimmung unter normierter Diät, dient der Nachweis erhöhter Nahrungsmittelantikörper als Hinweis auf das Vorliegen einer Zöliakie.

Nach den ersten Beobachtungen von Berger 1957 (7) wurden von zahlreichen anderen Autoren zirkulierende Antikörper gegen Weizenmehlextrakt, Gluten und dessen alkohollösliche Fraktion Gliadin, (nach Woychick und Mitarbeitern (83) ein aus 8 verschiedenen Eiweißfraktionen bestehendes Gemisch) im Serum von Kindern mit florider Zöliakie nachgewiesen.

Berger fand 1958 (8) mit Hilfe der Gliadin-Komplementbindungsreaktion (KBR) spezifische Antikörper im Serum von Zöliakiepatienten, aber auch in Kontrollgruppen und ordnete aufgrund der Antigen-Antikörperreaktion die Zöliakie in die Reihe der allergischen Krankheiten ein (Allergiehypothese). Andere Autoren (1, 11, 14, 48, 61) haben als pathogenetische

Ursache dieser Enteropathie das Fehlen bestimmter Enzyme verantwortlich gemacht. Sie nahmen an, daß durch mangelhaft abgebautes Gliadin ein toxisches Zwischenprodukt entstehe (Toxizitätshypothese), jedoch konnte die Frage des primär oder sekundär entstandenen Enzymmangels bisher noch nicht geklärt werden.

Nachweisreaktionen der Antikörper gegen Gluten fanden als Screening-Methode breite Anwendung und wurden mit verschiedenen Methoden durchgeführt. Die Problematik nützlicher Screening-Tests wird jedoch deutlich, wenn man in Tabelle 1 die Ergebnisse der verschiedenen Antikörperuntersuchungen vergleicht. Eine Studie von Freudenberg und Bürgin-Wolff (30) zeigt, daß positive Antikörperreaktionen gegen Gliadin bei Verdachtsfällen von Zöliakie zwischen 9,9 % und 70 % schwanken und daß sie auch bei Kontrollgruppen auftraten.

Mit welcher Screeningmethode aber sind Zöliakiepatienten zunächst einmal zu erfassen? Aufgrund der erheblich schwankenden Ergebnisse der Antikörpernachweismethoden erscheinen diese als Screening-Test fragwürdig.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit Hilfe eines ausgewählten Krankengutes der Universitätskinderklinik Würzburg die Aussagekraft der Gliadin-KBR in Hinblick auf pathologische Schleimhautveränderungen des Dünndarms zu prüfen und nach der Wertigkeit dieser Untersuchung in der Diagnostik der Zöliakie zu fragen.

Tab. 1

Antikörper im Serum gegen Weizenproteine bei Patienten mit Zöliakie und bei Kontrollkollektiven in verschiedenen Untersuchungsserien

ID = Immundiffusionstest, HAG = Hämagglutinationstest,
KBR = Komplementbindungsreaktion, n = Anzahl d. Patienten

Autor	Untersuchungsgut	(n)	AK- positiv	Methode	Antigen
Taylor et al. 1961	Zöliakie	24	62,5 %	HAG	Gluten-frakt. III
	Kontrolle	50	20,0 %		
bei gleichem Pat.-Gut mit KBR keine AK nachgewiesen!					
Alarcón-Segovia 1964	Zöliakie	17	88,2 %	HAG	Gluten-frakt. III
	Kontrolle	90	0 %		
Cornell 1974	Zöliakie	23	60,8 %	HAG	Gluten-frakt. 9
	Kontrolle	31	29,0 %		
Baker et al. 1975	Zöliakie	33	58,0 %	HAG	Gluten-frakt. III
Heiner 1962	Zöliakie	25	40,0 %	ID	Gluten-frakt. I
	Kontrolle	72	0 %		
Pokorná 1963	Zöliakie	27	70,3 %	ID	Gliadin u. alk. Mehle
	Kontrolle	108	0 %		
Berger et al. 1964	Zöliakie	12	75,0 %	ID	Gliadin-lösg.
	Kontrolle	65	0 %		
Kivel et al. 1964	Zöliakie	31	23,0 %	ID	Gliadin-lösg.
	Kontrolle	50	2,0 %		
Rubin et al. 1965	Zöliakie	25	36,0 %	ID	Weizen-mehl
Katz 1968	Zöliakie	22	54,5 %	ID	Gluten-frakt. III
	Kontrolle	51	0 %		
Kenrick et al. 1970	Zöliakie	24	25,0 %	ID	Gliadin
Kontrollen nicht signifikant unterschiedlich!					
Carswell u. Ferguson 1973	Zöliakie	55	36,3 %	ID	Gluten
Rossipal 1971	Zöliakie	15	100,0 %	ID u. Elektrophor.	wässr. Mehl extrakt
	Kontrolle	60	0 %		
Rotthauwe et al. 1975 1976	Zöliakie	30	10,0 %	ID u. Elektrophorese Antiretikulin-AK	Weizenmehl
	Kontrolle	40	0 %		
	Zöliakie	30	60,0 %		
	Kontrolle	40	0 %		
Bürgin-Wolff 1976	Zöliakie	23	82,6 %	Immunfluoreszenz AK	
	Kontrolle	71	4,2 %		
Berger et al. 1957	darmgesunde Kinder		60,0 %	KBR	alkohol. Haferex.
Berger u. Freudenberg 1963	Zöliakie-verdacht	52	80,7 %	KBR	Gliadin-lösg.
	Kontrolle	51	54,9 %	(niedrigere Titer!)	
Berger et al. 1964	Zöliakie	12	66,6 %	KBR	Gliadin-lösg.
	Kontrolle	65	0 %		
Mietens 1966	Zöliakie	28	96,5 %	KBR	Gliadin-lösg.
	Kontrolle	103	42,5 %		
positiv bewertet: Titer = 1:64					
Mietens 1973	Zöliakie	39	77,0 %	KBR	Gliadin-lösg.
	Kontrolle	103	10,6 %		
positiv bewertet: Titer = 1:64					

B) KRANKENGUT UND METHODEN

In der Universitätsklinik Würzburg wurden in der Zeit vom 1. Januar 1969 bis Oktober 1977 insgesamt 28003 Kinder stationär aufgenommen. Aus diesem Krankengut wurden für die katamnestische Auswertung diejenigen Patienten herausgesucht, bei denen entweder die Gliadin-Antikörpertiter im Serum um mindestens zwei Titerstufen über dem Normalbereich und höher (= 1:128) lagen oder die durch pathologische Schleimhautalterationen aufgefallen waren. Die Biopsiebefunde und die jeweiligen Gliadin-Antikörpertiter wurden mit dem klinischen Bild und dem weiteren Verlauf der Erkrankung korreliert.

Zur Biopsie gelangten in der Mehrzahl Patienten mit Verdacht auf Zöliakie, rezidivierenden Durchfällen, Gedeihstörungen, Minderwuchs oder Stoffwechselstörungen.

Die Dünndarmschleimhautproben wurden mit Hilfe der pädiatrischen Crosby-Kugler oder Watson-Kapsel am Treitzschen Winkel entnommen, mit der lumenwärts gelegenen Seite nach oben auf ein Blättchen Papier aufgebracht und sofort in 10 %-iger Formalinlösung fixiert. Das auf diese Weise präparierte Schleimhautexcisat wurde dann unter dem mit einem Fotoaufsatz (Fa. Zeiss) ausgerüsteten Stereomikroskop Elvar (Fa. Leitz) beurteilt, fotografiert und anschließend zur histologischen Begutachtung in das Pathologische Institut der Universität Würzburg (Dir. Prof. Dr. H.-W. Altmann) weitergegeben.

Die 94 Patienten im Alter von 1 Monat bis 14 Jahren von denen Dünndarmbiopsien vorlagen, wurden aufgrund stereomikroskopischer und histologischer Kriterien in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I : Normalbefund (n = 23)

Gruppe II : Geringe Reduktion der Zottenhöhe oder diskrete entzündliche Schleimhautveränderungen (n = 34)

Gruppe III : Subtotale bis totale Schleimhautatrophie mit erheblichen Rundzellinfiltrationen in der Mukosa (n = 37 , entsprechend 1, 32 %o des Gesamtkollektives aller stationär in diesem Zeitraum behandelten Kinder).

Zusätzlich wurden 34 Krankengeschichten von Patienten ausgewertet, die zwar nicht biopsiert, bei denen jedoch hohe Gliadinantikörpertiter gefunden worden waren (Gruppe IV). Ihr Nachweis erfolgte mit Hilfe der Gliadin-Komplementbindungsreaktion (Gliadin-KBR) nach der von Mietens (51) in Anlehnung an die Kolmer- Technik entwickelten Methode:

Dazu benötigt man:
1. Patientenserum
2. gepufferte Kochsalzlösung
3. Antigen (Gliadin)
4. Komplement
5. hämolysierender Ambozeptor
6. Hammelblutkörperchen
7. positive und negative Kontrollseren.

- Das Patientenserum wird vor Gebrauch 30 min bei 56° C inaktiviert.
- Alle Verdünnungen werden durch eine aus einer Stammlösung von Kochsalz, Diäthylbarbitursäure und Veronal - Na 1 Tag vor dem Versuch frisch hergestellten Veronalpuffergebrauchslösung vorgenommen.
- 0,1 %iges Gliadin wird in der Verdünnung 1:1, 1:2 und 1:4 verwendet (Hersteller: Nutritional Biochemicals Cooperation; Cleveland, Ohio).

- Komplement vom Meerschweinchen (Fa. Behring) wird in einer Verdünnung von 1:10 bis 1:130 für den Vorversuch benötigt.
- Die Ambozeptorverdünnung (Fa. Behring) wird im Vorversuch aus einem Grundtiter von 1:6000 mit einer Haltbarkeit von mehreren Monaten meist in der Verdünnung 1:800 ermittelt.
- Hammelblutkörperchen (Biologische Arbeitsgemeinschaft Lich) werden vor dem Versuch 3 x mit Gebrauchspuffer gewaschen.
- Um systematische Fehler auszuschließen, müssen sicher positive und sicher negative Kontrollseren mitlaufen.

Das Prinzip der Reaktion besteht darin, daß die Bindung des Patientenserums mit dem Antigen Gliadin als Antigen-Antikörperreaktion nur durch ein hämolytisches Indikatorsystem sichtbar gemacht werden kann. Voraussetzung für ein einwandfreies Funktionieren ist die genaue Abstimmung der Reaktionspartner in Vorversuchen. Die Ambozeptorkonzentration wird in einem Vorversuch mit Hilfe von Komplementverdünnungen zwischen 1:10 und 1:130, inaktiviertem Serum, Veronalpuffer sowie einer Ambozeptorverdünnung mit 2 %iger Eryaufschwemmung ermittelt.

Die benötigten Einheiten von Komplement werden vor jedem Versuch in einer Blocktritration mit Komplement, Antigen, Puffer sowie Ambozeptor-Hammelblut-Gemisch bestimmt. Dabei entspricht 1 Einheit Komplement der gerade noch bestehenden Hämolyse. Man verwendet jedoch zur ausreichenden Sättigung immer das 1 1/2 - 2 fache des Komplements.

Für den Hauptversuch werden Gliadin, Komplementverdünnung und die 1:8 bis 1:512 verdünnten Kontroll- und Patientenseren dann für 18-24 Std. in den Kühlschrank gestellt und einer Kältebindung unterzogen, um damit unspezifische Reaktionen auf ein Mindestmaß zu reduzieren. Am nächsten Tag wird das hämolytische System aus Ambozeptor und Hammelblut, welches vor Gebrauch noch 1:1 verdünnt wird, in fallenden Titerkonzentrationen von 1:8 bis 1:512 dem Testsystem zugesetzt und das Gemisch im Wasserbad bei 37^{o} C inkubiert.

Bei ersten Anzeichen der Hämolyse wird der Versuch aus dem Wasserbad genommen und abgelesen. Eine gerade noch bestehende Hämolyse zeigt die Höhe des Gliadintiters an.

In dem genannten Zeitraum wurden insgesamt 1981 Seren auf Gliadin-Antikörper untersucht. Diese stammten von 379 stationär und 663 ambulant behandelten Patienten. Titerverlaufskontrollen wurden bei der erstgenannten Gruppe bis 8 mal, bei der zweiten bis zu 4 mal durchgeführt. Es wurden nur Seren von in der Klinik stationär aufgenommenen Kindern ausgewertet. Die Antikörperuntersuchungen erfolgten unter Normalkost und gliadinfreier Diät. Sie korrelierten zeitlich mit der Dünndarmbiopsie.

C) ERGEBNISSE

In Gruppe I konnten 23 Krankengeschichten katamnestisch ausgewertet werden. Bei allen Patienten fanden sich in der histologisch untersuchten Schleimhautprobe der Saugbiopsie regelrechte Schleimhautverhältnisse.

Die Bestimmung der Gliadinantikörper ging in den meisten Fällen der Biopsie voraus, da die Indikation zur Biopsie aufgrund eines dringenden klinischen Verdachts (vgl. Tab. 2) und erhöhter Gliadin-Antikörper gestellt worden war.

Tab. 2

Aufnahmebefunde der Patienten der Gruppe I

Enteritis	13
Untergewicht	4
Minderwuchs	2
Kontrolle der Zöliakie	2
massige Stühle, ausladendes Abdomen	2
familiäre Belastung	1
Anämie	8

Tab. 3 gibt eine Zusammenfassung der wichtigsten klinischen Parameter, welche bei Patienten mit unauffälligen Schleimhautverhältnissen vorlagen, wieder.

Bei 17 von 23 Patienten (73,9 %) finden sich trotz normaler Biopsiebefunde Antikörpertiter von 1:128 und höher.

Tab. 3

Untersuchungsergebnisse bei 17 Patienten mit normalem Biopsiebefund und einem AK-Titer von 1:128 und höher (darunter 2 x 1:256, 1 x 1:512)

	Normalwert	erhöhter Wert	erniedrigter Wert	nicht bestimmt
Xylosetest	7			10
Eiweiß	15		1	1
Eisen	1		6	10
Kupfer	3	2		12
Cholesterin	9	3		5
IgG	3	3		12
IgA	6			12
IgM	4	2		12

Untersuchungsergebnisse von 6 Patienten mit normalem Biopsiebefund und einem AK-Titer von < 1:128

	Normalwert	erhöhter Wert	erniedrigter Wert	nicht bestimmt
Xylosetest	3			3
Eiweiß	4			2
Eisen	3		1	2
Kupfer	3	1		2
Cholesterin	3	1		2
IgG	2	1		3
IgA	1		2	3
IgM	2		1	3

Bei der Aufschlüsselung nach Titerhöhe fällt auf, daß alle Patienten mit erhöhten Gliadin-Antikörpertitern sowohl normale Xyloseteste als auch weitgehend normale Serumeiweiß- und Cholesterinspiegel zeigen. Die Serumeisenkonzentration ist nur in einem Fall normal hoch. Signifikante Abweichungen von der Norm betrafen die Immunglobin-Klassen IgG und IgM, wobei in 2 von 6 Fällen das IgM und in 3 von 6 Fällen das IgG erhöht waren. Die Gruppe der Patienten mit Antikörpertitern unter 1:128 unterscheidet sich unter dem Blickwinkel der eben aufgezählten Parameter nur unwesentlich von der mit Antikörpertitern unter 1:128.

In Gruppe II wurden 34 Patienten zusammengefaßt, bei denen eine geringe Reduktion der Zottenhöhe oder diskrete entzündliche Schleimhautveränderungen bestanden.

Dabei handelt es sich, wie Tab. 4 zeigt, überwiegend um Patienten mit längerer Durchfallanamnese, bei denen sich mit der Zeit Zeichen einer unspezifischen Schleimhautschädigung des Dünndarms entwickelt hatten.

Drei Patienten waren als Zöliakiekranke bekannt und kamen zur Kontrolle nach glutenfreier Diät. Ihre Schleimhaut befand sich im Stadium der Remission, die Gliadinantikörper lagen bei 1:32, 1:64 und waren in einem Fall sogar negativ.

Tab. 4

Aufnahmebefunde der Patienten der Gruppe II

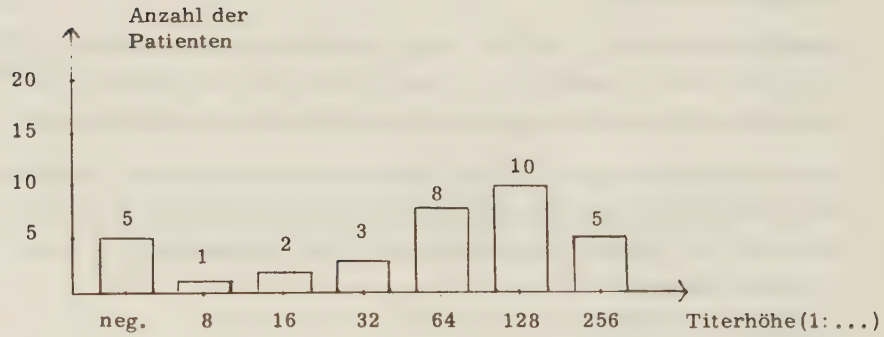
rezidivierende Durchfälle	20
Obstipation	3
Appetitlosigkeit	3
Zöliakiekontrolle	3
Colitis ulcerosa	1
Mukoviszidose	1
chronische Pankreatitis	1
Lambliasis	1
Chilaiditi Syndrom	1

Tab. 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Antikörpertiter dieses Patientengutes in graphischer Darstellung.

Bei 15 von 34 Patienten wurden trotz diskreter Schleimhautveränderungen recht deutlich erhöhte Gliadinantikörpertiter ermittelt.

Tab. 5

Häufigkeitsverteilung der AK-Titer gegen Gliadin bei 34 Patienten mit unspezifischer Schleimhautschädigung



Tab. 6 gibt aufgeschlüsselt nach Titerhöhen die zugehörigen klinisch-chemischen Befunde wieder.

Tab. 6a

Untersuchungsergebnisse bei 15 Patienten mit unspezifischer Schleimhautschädigung und einem AK-Titer von 1:128 und höher (darunter 5 x 1:256)

	Normalwert	erhöhter Wert	erniedrigter Wert	nicht bestimmt
Xylosetest	6		2	7
Eiweiß	13		2	
Eisen	3		4	8
Kupfer	1			14
Cholesterin	11		2	2
IgG	1	6		8
IgA	5	2		8
IgM	1	6		8

Tab. 6b

Untersuchungsergebnisse von 19 Patienten mit unspezifischer Schleimhautschädigung und einem AK-Titer unter 1:128 (darunter 5 x negativ)

	Normalwert	erhöhter Wert	erniedrigter Wert	nicht bestimmt
Xylosetest	8		2	9
Eiweiß	14		2	1
Eisen	1		9	9
Kupfer	1			18
Cholesterin	11	1		7
IgG	5	6		8
IgA	6	5		8
IgM	5	6		8

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß bei der Mehrzahl der Kranken erhöhte Antikörpertiter mit ungestörten intestinalen Resorptionsfunktionstesten einhergehen (Xylosetest in 6 von 8 Fällen im Normbereich). Dementsprechend fielen auch die Serumeiweiß- und Cholesterinspiegel weitgehend normal aus.

Auffällig waren wieder erhöhte IgM und IgG Spiegel bei 6 von 7 Patienten.

Ein ähnliches Bild ergab sich bei den Probanden mit niedrigen Antikörperkonzentrationen. Auch hier waren Xylosetest, Serumeiweiß- und Cholesterinspiegel fast ausnahmslos unauffällig. Nur 1 Kind hatte einen normal hohen Eisenspiegel im Serum.

Die Immunglobulinkonzentrationen waren in den Serumproben von mehr als der Hälfte aller Patienten - ohne Bevorzugung einer bestimmten Immunglobulin-Klasse - beträchtlich erhöht. Bei immerhin 21 der 34 Patienten von Gruppe II bestanden klinische Zeichen einer Eisenmangelanämie.

Die schwersten Schleimhautveränderungen - nämlich eine subtotale bis totale Schleimhautatrophie mit dichten lymphoplasmozellulären Infiltrationen im Stroma sowie Verlängerung der Krypten - fanden sich bei den 37 Patienten der Gruppe III. Es handelte sich dabei um an Zöliakie erkrankte Kinder.

Alle bis auf einen Kranken boten bei der stationären Aufnahme das klinische Bild einer schweren Verdauungsinsuffizienz.

Tab. 7 gibt die Symptome und Befunde bei der Aufnahme wieder.

Etwa ein Drittel der Kinder (11/37) erfüllten bei vermutlich unvollständig erhobener Anamnese 3 und mehr der von Harms (35) für Zöliakiekinder erstellten charakteristischen Symptome wie vor allem Durchfälle, Erbrechen und ein geblähtes Abdomen (siehe Tab. 17).

Tab. 7a

Symptome und Aufnahmebefunde von Patienten der Gruppe III

abnorme Stühle	26
Gedeihstörungen	8
geblähtes Abdomen	14
Erbrechen	16
Appetitlosigkeit	7
Wesensveränderung	4

Bei Hinzunahme weiterer Symptome (Tab.7b) der Verdauungsinsuffizienz unter Einschluß des Xylosetestes läßt sich der Kreis der Zöliakiekranken weiter einengen.

Tab.7b

Weitere Zeichen der Verdauungsinsuffizienz von Patienten der Gruppe III

Anämie	27
Infektneigung	9
retardierte Handwurzelknochen	5
Eiweißmangelödeme	4
Gerinnungsstörung	2
sekundäre Laktoseintoleranz	3
positive Gliadinbelastung	2
pathologischer Xylosetest	16

Das Durchschnittsalter der Patienten bei der stationären Aufnahme lag bei 13,2 Monaten (zwischen 3 und 24 Monaten), in den Jahren 1969 bis 1972 etwas höher (15,8 Monate) als in der Zeit von 1973 bis 1977 (10,5 Monate).

Bei der 1. Klinikeinweisung waren 21 von 33 (64 %) Patienten unter 12

Monate alt. Bei 4 Kranken lag der Erkrankungsbeginn mehr als 2 Jahre zurück, sie waren zuvor an anderer Stelle ärztlich betreut worden.

In dieser Patientengruppe, bei der die erkrankten Mädchen mit 62,2 % (23/37) überwogen, wurden in 18 von 37 Fällen (48,6 %) Gliadinantikörper von 1:128 und höher ermittelt. 19 Patienten (41,3 %) wiesen trotz subtotaler oder totaler Schleimhautatrophie und Zeichen einer schweren Verdauungsinsuffizienz Antikörpertiter unter 1:128 auf.

In Tabelle 8 sind - wiederum nach Titerhöhe aufgeschlüsselt - die Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchungen wiedergegeben.

Tab. 8a

Untersuchungsergebnisse bei 18 Patienten mit einer subtotalen oder totalen Zottenatrophie und einem AK-Titer von 1:128 und höher (darunter 8 x 1:256)

	Normalwert	erhöhter Wert	erniedrigter Wert	nicht bestimmt
Xylosetest	2		7	9
Eiweiß	11		6	1
Eisen	2		11	1
Kupfer	2		4	12
Cholesterin	11		3	4
IgG	2	3	1	11
IgA	4	3		11
IgM	3	4		11

Tab. 8b

Untersuchungsergebnisse bei 19 Patienten mit einer subtotalen oder totalen Zottenatrophie und einem AK-Titer von unter 1:128 (darunter 1 x negativ)

	Normalwert	erhöhter Wert	erniedrigter Wert	nicht bestimmt
Xylosetest	1		9	9
Eiweiß	8		10	1
Eisen	1		13	4
Kupfer	2		2	15
Cholesterin	6		2	11
IgG	7	2		10
IgA	2	6	1	10
IgM	4	4	1	10

Auffällig sind die im Vergleich zu Gruppe I und II gehäuft pathologischen Ergebnisse des Xylosetests. Nachfolgende Zusammenstellung (Tab.9) soll die unterschiedlichen Ergebnisse des Resorptionstestes noch deutlicher machen.

Tab. 9

Ergebnisse des Xylosetests in den Gruppen I bis III

	Normalwerte
Gruppe I	
Titer $\geq$ 1 : 128	100 % (7/7)
Titer $<$ 1 : 128	100 % (3/3)
Gruppe II	
Titer $\geq$ 1 : 128	75 % (6/8)
Titer $<$ 1 : 128	80 % (8/10)
Gruppe III	
Titer $\geq$ 1 : 128	22 % (2/9)
Titer $<$ 1 : 128	10 % (1/10)

Die Serumeiweiß-, Eisen- und Kupferspiegel sind in beiden Teilgruppen zum größten Teil erniedrigt, der Cholesterinwert bewegt sich meist noch im Normbereich. Im Zusammenhang mit den erniedrigten Serumeisenkonzentrationen läßt sich auch die Anämie bei 27 Kindern erklären.

Als eine mögliche Ursache für eine unzureichende Antikörperproduktion bei Patienten mit florider Zöliakie und niedrigen Titerstufen wäre ein Eiweißmangel anzusehen, denn das Antikörperbildungsvermögen hängt nicht nur von einem intakten Immunsystem, sondern auch von der Verfügbarkeit der zu ihrer Synthese notwendigen Aminosäuren ab. In Tab. 10 wurden Gliadin-Antikörpertiter und Serumeiweißspiegel nur von den Probanden der Gruppe III gegenübergestellt, bei denen der Proteinspiegel mehr oder weniger erniedrigt war.

Tab. 10

Höhe der Gliadinantikörpertiter in Beziehung zu den Serumeiweißkonzentrationen (Normalwert: 5,8 - 8,0g/100 ml)

Titer	Serumeiweiß	Titer	Serumeiweiß
1 : 256	4,4 g	1 : 64	4,2 g
1 : 256	3,4 g	1 : 64	3,6 g
1 : 128	5,6 g	1 : 64	5,1 g
1 : 128	3,6 g	1 : 32	5,6 g
1 : 128	4,6 g	1 : 32	3,7 g
1 : 128	5,7 g	1 : 32	5,1 g
1 : 64	4,3 g	1 : 16	5,6 g
1 : 64	3,1 g	1 : 8	5,5 g

6 Patienten wiesen trotz verminderter Serumeiweißkonzentrationen von 3,4 - 5,6 g/100ml Antikörpertiter von 1 :128 und höher auf. In der niedrigeren Titergruppe konnte immerhin bei 5 Kindern mit erniedrigtem Serumeiweiß noch AK-Titer von 1:64 ermittelt werden.

Bei der Untersuchung der Immunglobuline fielen erhöhte Werte in der IgA-, aber auch in der IgM-Fraktion auf. Tabelle 11 zeigt in der Übersicht die Ergebnisse der Immunglobulinbestimmung in den Gruppen I bis III.

Tab. 11

Pathologisch erhöhte Immunglobulinwerte in den Gruppen I - III (über dem 1 SD-Bereich - nach den Normalwerten von P. Schulz et al. (71))

		IgG	IgA	IgM
Gruppe I				
Titer	$\geq$ 1 : 128	3/6	0/6	2/6
Titer	< 1 : 128	1/3	0/3	0/3
Gruppe II				
Titer	$\geq$ 1 : 128	6/7	2/7	6/7
Titer	< 1 : 128	6/11	5/11	6/11
Gruppe III				
Titer	$\geq$ 1 : 128	4/7	3/7	4/7
Titer	< 1 : 128	2/9	6/9	4/9

Bei 13 Patienten war eine Beobachtung ihres Krankheitsverlaufes über längere Zeit möglich (Tab. 12). Sie wurden nach glutenfreier Diät erneut biopsiert. Das durchschnittliche Intervall der Biopsien betrug 10 Monate (zwischen 5 und 15 Monaten, bei einem Patienten 7 Jahre).

Drei Kranke wurden nach Diät und Restitution der Dünndarmschleimhaut mit Gliadin belastet und reagierten mit Durchfällen und einer erneuten Zottenatrophie.

Bei 7 von 10 Patienten konnte ein Titerabfall zwischen 1 bis 6 Stufen festgestellt werden, nachdem sie 6 - 15 Monate lang eine gliadinfreie Diät zu sich genommen hatten. 3 Patienten hatten nach der Diät höhere Antikörpertiter.

Geprüft wurde auch das Verhalten der komplementbindenden Serumantikörper gegen Gliadin unter einer 5 - 7 tägigen, bzw. 1 monatigen Diät. Unter diesen Bedingungen wäre theoretisch bei plötzlicher Antigen-

elimination eine überschießende Antikörperproduktion - erkennbar an einem Titeranstieg - zu erwarten.

Tab. 12

Titerverhalten von 13 Patienten bei 1. Biopsie, nach Diät und Kontrollbiopsie

Titer bei 1. Biopsie (subtot. Atrophie)	Dauer der Diät	Titer bei Restitution	Titer nach positiver Reexposition
1 : 128	15 Monate	1 : 16	-
1 : 64	15 Monate	negativ	-
1 : 256	7 Monate	1 : 128	-
1 : 256	12 Monate	1 : 128	-
1 : 128	?	?	1 : 32
1 : 256	11 Monate	negativ	-
negativ	7 Monate	1 : 128	-
1 : 128	7 Monate	negativ	negativ
1 : 128	12 Monate	1 : 8	-
1 : 128	6 Monate	?	-
1 : 128	8 Monate	?	1 : 64
1 : 32	5 Monate	1 : 64	-
1 : 32	12 Monate	1 : 64	-

Tabelle 13 gibt das Titerverhalten in relativ kurzen Zeitintervallen nach Diätbeginn wieder.

Tab. 13

Verhalten der Titer komplementbindender Antikörper gegen Gliadin unter gliadinfreier Diät bei 37 Patienten

	Kontrolle nach	
	5-7 Tagen	innerh. 1 Monat
Titeranstieg 1 Stufe	5	2
Titer gleich	10	5
Titerabfall 1 Stufe	9	1
Titerabfall = 2 Stufen	5	-

Bei 24 Kindern blieben die Titer auf gleicher Stufe, bei 9 Kindern fielen sie um 1, bei 5 um 2 Stufen ab. Nur 5 mal trat der erwartete Titeranstieg ein.

Auch bei wiederholter Titerbestimmung ohne diätetische Maßnahmen konnte bei 6 Patienten ein wechselndes Titerverhalten nachgewiesen werden. Bei 2 Kindern differierte der Titer sogar um 2 bis 3 Stufen (Tab. 14).

Tab. 14

Wiederholung der Antikörperbestimmung bei 6 Patienten ohne Diät

nach 4 Tagen:	von	1 : 128	auf	1 : 64
nach 7 Tagen:	von	1 : 256	auf	1 : 128
nach 10 Tagen:	von	1 : 256	auf	1 : 64
nach 12 Tagen:	von	1 : 64	auf	1 : 128
nach 16 Tagen:	von	1 : 32	auf	1 : 64
nach 18 Tagen:	von	1 : 64	auf	1 : 128

Am Beispiel des an Zöliakie erkrankten Patienten B.D. (Alter: 1 Jahr; bioptischer Befund: subtotale Zottenatrophie) wurde das Verhalten der Gliadinantikörpertiter täglich zwischen dem 3. - 7. Tag nach Einsetzen

einer gliadinfreien Kost verfolgt:

Gliadin KBR nach 3 Tagen Diät:	1 : 64
Gliadin KBR nach 4 Tagen Diät:	1 : 64
Gliadin KBR nach 5 Tagen Diät:	1 : 128
Gliadin KBR nach 6 Tagen Diät:	1 : 128
Gliadin KBR nach 7 Tagen Diät:	1 : 64

In einer Übersicht (Tab. 15) sollen die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen zusammenfassend dargestellt werden. In dem von mir ausgewerteten Krankengut fanden sich bei 56,1 % (32/57) der Patienten mit unauffälliger oder nur geringgradig geschädigter Dünndarmschleimhaut falsch positive Gliadinantikörpertiter (1:128 und höher), bei 51,3 % der Probanden (19/37) mit atrophischer Dünndarmschleimhaut ein falsch negativer Gliadinantikörpertiter (unter 1:128).

Tab. 15

Zusammenfassung der ausgewerteten Biopsiebefunde in Beziehung zu den Gliadinantikörpertitern bei 94 Patienten

Biopsiebefund	Titer 1:128 und höher	Titer unter 1:128
normale Schleimhaut (23)	17 Patienten	6 Patienten
unspezifisch geschädigte Schleimhaut (34)	56,1 % 15 Patienten	19 Patienten
subtotale Zottenatrophie (37)	18 Patienten	19 Patienten (51,3 %)

Unabhängig von den biopsierten Patienten wurden Krankengeschichten von 34 Patienten ausgewertet, bei denen während des stationären Aufenthaltes wegen eines Zöliakieverdachtes die Gliadinantikörper bestimmt wurden.

Bei diesen Patienten konnte jedoch die anfangs vermutete Diagnose im Laufe der weiteren Diagnostik nicht bestätigt werden, obwohl bei ihnen Antikörpertiter von 1 : 128 und höher ermittelt wurden, (27/34 mit einem Antikörpertiter von 1 : 128, 10/34 mit einem Antikörpertiter von 1 : 256). Biopsien waren bei ihnen allerdings nicht durchgeführt worden. Die endgültigen Diagnosen lauteten:

Tab. 16

akute Gastroenteritis	n = 23
Lambliasis	n = 3
Kuhmilchallergie	n = 2
Gehirnschaden	n = 2
Colitis ulcerosa	n = 1
Diabetes mellitus	n = 1
Hepatitis epidemica	n = 1
Enkopresis	n = 1

D) DISKUSSION

Die Sicherung der Diagnose "Zöliakie" bereitet bei Abortivformen gelegentlich Schwierigkeiten. Das klinische Bild kann jedoch auch durch zusätzliche Coli-Dyspepsien oder unzureichende Einhaltung der Diät verschleiert werden (Emons und Rotthauwe (26)).

Von vorübergehenden Glutenintoleranzen nach schweren Enteritiden berichten andere Autoren (22, 31, 42).

Fallström et al. (27) beschreiben 1965 eine passagere Glutenunverträglichkeit nach vorausgegangener Kuhmilchintoleranz, andere Untersucher (25, 33, 78) nach jahrlang bestehendem Diabetes mellitus.

Die diagnostischen Hilfsmittel für die Zöliakie sind vielfältig. Sie werden in ihrer Wertigkeit je nach Autor als unterschiedlich zuverlässig beurteilt. Das Spektrum reicht von rein klinischen Symptomen wie Erbrechen, geblähtes Abdomen, abnorme Stühle oder Gedeihstörungen bis zu sekundären serochemischen Veränderungen, welche auf den gestörten Resorptionsverhältnissen beruhen. Hier wäre auch der Xylosebelastungstest einzureihen (15, 29, 63, 70, 77, 84). Als unbestritten wichtigstes und letztlich zuverlässigstes Kriterium wird die Dünndarmbiopsie angesehen (23, 26, 41, 67, 81).

1976 empfehlen Bürgin-Wolff (16) den Nachweis von Gliadin-Antikörpern mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik als spezifische Methode zur Erkennung der Glutenenteropathie.

Auch Verfahren zum Nachweis von Antiretikulin-Antikörpern versuchte man als einen Screeningtest auszubauen (66). Allen diesen Techniken haftete jedoch der Mangel ungenügender Spezifität an.

Douwes et al. (24) halten die durch Gliadin induzierte Migrationshemmung peripherer Leukozyten in der Agaroseplattentechnik für einen nützlichen und sicheren Test. Weitere Nachweismethoden der Antikörper gegen Gliadin sind der Hämagglutinationstest nach Boyden (13) , die Komplementbindungsreaktion nach Berger (8), ferner eine von Rossipal (65) entwickelte Kombination zwischen Elektrophorese und Immundiffusion und schließlich der Immundiffusionstest nach Ouchterlony (60). Die Komplementbindungsreaktion zum Nachweis von Gliadin-Antikörpern nimmt in Hinblick auf die Empfindlichkeit der Untersuchung die zweite Stelle ein.

Die Ergebnisse dieser Arbeit finden in der Literatur nur entfernt Vergleichsmöglichkeiten, da neben den Methoden des Antikörpernachweises die Untersuchung im Hinblick auf das Alter der Patienten, die Dauer der Diät, die Definition der pathologischen Titergrenzen und die Auswahl der als Kontrollen fungierenden Probanden differieren.

Gewisse Analogieschlüsse sind zu den Arbeiten von Berger und Freudenberg (9), sowie von Mietens (52, 53) möglich. Die Diagnose der Zöliakie wurde jedoch von diesen Autoren anhand des klinischen Erscheinungsbildes, der laborchemischen Untersuchungen und des Diäterfolges gestellt, während sich die Ergebnisse dieser Arbeit in erster Linie an den Biopsiebefunden orientieren. Nach Ausführungen von Mietens (52), der mit der von Berger entwickelten Methode der Gliadin-Komplementbindungsreaktion (Gliadin-KBR) die entsprechenden Antikörper nachwies, kommen bei Zöliakiekindern Gliadinantikörpertiter ab 1 : 32 mit statistischer Signifikanz häufiger vor, als bei Kontrollkindern, - Titer über 1 : 64 legen dagegen den Verdacht auf das Vorliegen einer Zöliakie sehr nahe.

Bei der Auswertung unserer Daten konnten die Untersuchungen Mietens nicht in jeder Hinsicht bestätigt werden. Von den 94 biopsierten Patienten wiesen mehr als die Hälfte (53,2 %) Gliadin-Antikörpertiter von 1 : 128 und höher auf, - bewegten sich also in einem mehr als verdächtigen Titerbereich -, trotzdem fand sich nur bei gut einem Drittel von ihnen

(36 %) der für eine Zöliakie so charakteristische Befund einer subtotalen oder totalen Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut. Etwa 1/3 (34 %) der Patienten hatten trotz hoher Antikörpertiter eine stereomikroskopisch und histologisch völlig unauffällige Dünndarmschleimhaut.

Für diese Diskrepanz zwischen dem morphologischen Schleimhautbefund einerseits und dem Verhalten des Gliadin-Antikörpertiters andererseits bieten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten an: 1. Bei der Mehrzahl der Probanden sind der Klinikaufnahme längere Durchfallepisoden vorausgegangen. Über unspezifische Schleimhautläsionen wäre hierbei der Übertritt des Allergens in die Blutbahn und sekundär die Provokation der Antikörperbildung denkbar. 2. muß der zu einer Zöliakie prädisponierte Patient nach Bender (5) mindestens 6 Monate dem Gluten ausgesetzt sein, ehe aus dessen schleimhautschädigender Wirkung eine totale Zottenatrophie resultiert. Demnach könnte bei einem erst kurzfristig mit gliadinhaltiger Breikost gefütterten Säugling das charakteristisch morphologische Bild noch fehlen, während eine immunologische Reaktion bereits in Gang gesetzt ist.

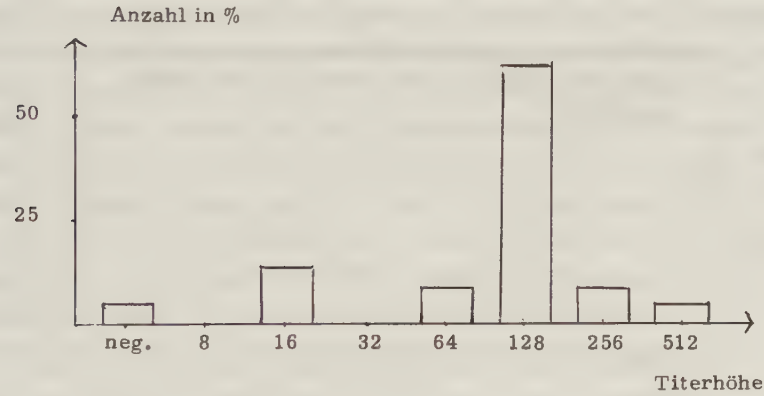
Das durchschnittliche Alter der hier untersuchten Kinder betrug bei Klinikaufnahme im Mittel 13,2 Monate. In den Jahren 1973 - 1977 lag es mit nur 10,5 Monaten deutlich niedriger. Dies könnte mit der in den letzten Jahren zu beobachtenden Tendenz, Säuglingen frühzeitig Breikost zu geben, zusammenhängen. Bei anderen Autoren (40, 58) bewegt sich das Erkrankungsalter zwischen 3 Monaten und 5 Jahren. Bei der Hälfte der Kinder wurde die Zöliakie vor Vollendung des 1. Lebensjahres manifest.

Von einigen Autoren (9, 50) wurden Kinder mit protrahiert verlaufenden Enteritiden, bei denen zwar während einer längeren Beobachtungszeit eine Zöliakie ausgeschlossen werden konnte, bei denen aber dennoch Gliadin-Antikörpertiter zu finden waren, als Kontrollen eingesetzt und die Häufigkeitsverteilung der Antikörpertiter studiert.

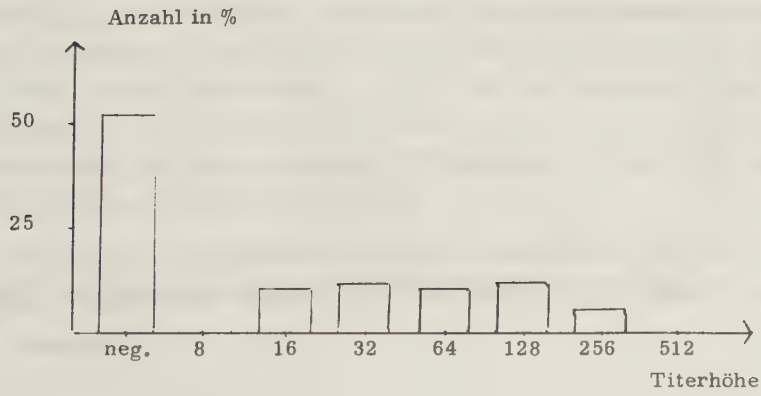
In den Abb. 1 und 2 sind vergleichsweise die Titer unserer Probandengruppen denen von Mietens (51) gegenübergestellt.

Abb. 1

Häufigkeitsverteilung der Antikörper gegen Gliadin bei 23 Patienten mit einer Durchfallanamnese, jedoch mit normalem Biopsiebefund



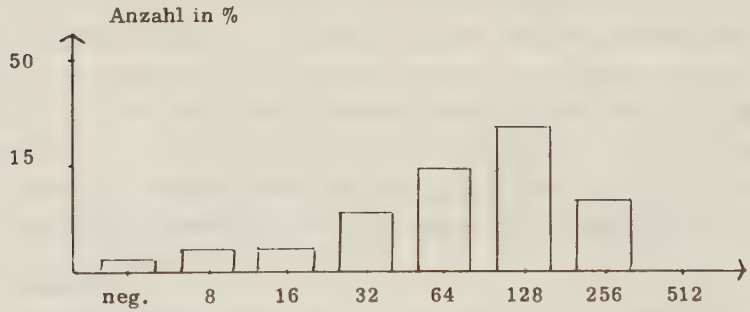
Häufigkeitsverteilung der Antikörper gegen Gliadin bei 41 Patienten mit chronischen Darmerkrankungen (aus Mietens 1967)



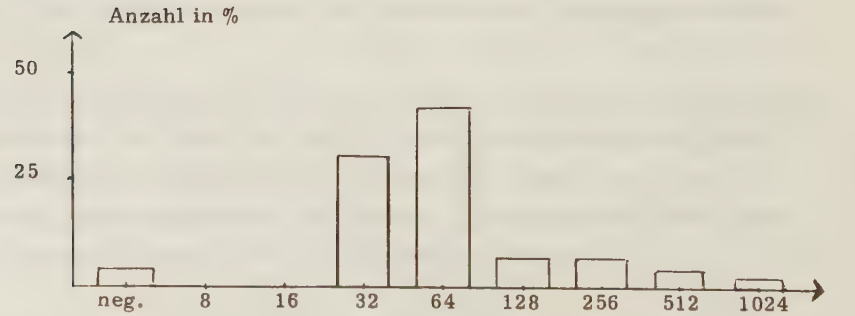
Die Unterschiede in der Titerverteilung bei den Patienten mit einfachen Durchfallerkrankungen ergeben sich zweifellos aus dem von uns nach anderen Kriterien vorselektierten Krankengut. Aus der Aufstellung geht jedoch deutlich hervor, daß auch unter anderen Bedingungen als der einer Zöliakie, bzw. einer totalen Schleimhautatrophie hohe Gliadin-Antikörpertiter vorkommen können.

Abb. 2

Häufigkeitsverteilung der Antikörper gegen Gliadin bei 37 Patienten mit subtotaler oder totaler Zottenatrophie



Häufigkeitsverteilung der Antikörper gegen Gliadin bei 28 Patienten mit Zöliakie (aus Mietens 1967)



In Abb. 2 soll gezeigt werden, daß Kinder mit subtotaler oder totaler Zottenatrophie zwar vermehrt hohe Antikörpertiter aufweisen, daß aber immerhin 19 der 37 Patienten aufgrund ihrer niedrigen Titer niemals dem Verdacht, an Zöliakie erkrankt zu sein, ausgesetzt gewesen wären. Der Nachweis komplementbindender Antikörper als Screening-Methode oder sogar zur Sicherung der Diagnose Zöliakie kann jedoch nur von Wert sein, wenn möglichst wenig falsch positive bzw. negative Resultate erzielt werden. Die exakte Sicherung der Diagnose ist für das Kind von elementarer Bedeutung, denn eine konsequente lebenslange glutenfreie Ernährung garantiert zunächst eine normale Entwicklung. Selbst bei kleineren Diätfehlern, die nur eine geringgradige Funktionsstörung des Darms nach sich ziehen, ist unter den Bedingungen des gesteigerten Bedarfs mit erheblichen Reifungsverzögerungen zu rechnen (80), ferner steigt mit der Dauer der Glutenexposition die Gefahr der mangelnden Ausheilung (23). Schließlich wurde eine Häufung von enteralen, malignen Lymphomen bei nicht behandelten Fällen von Zöliakie im Erwachsenenalter beobachtet (4, 36), welche bei einer Latenzzeit von 30 Jahren mit 6 - 7 % angegeben wird.

Eine spezifische Korrelation der Antikörper mit der Zöliakie wird u.E. mit Recht von einigen Autoren bestritten. Mietens findet (54) beispielsweise auch bei der Hepatitis epidemica und der Mucoviscidose, Seah (72) bei der Dermatitis herpetiformis, Rotthauwe (66) beim Morbus Crohn und Booth (12) bei der Colitis ulcerosa Antikörper gegen Gliadin.

Bereits 1957 meint Berger (7), Antikörper gegen Cerealien würden bei Gesunden so häufig auftreten, daß man aus ihrem bloßen Vorhandensein keine Schlüsse über ihre pathognomonische Bedeutung ableiten könne. Bei 6 - 8 Monate alten Kindern fand er in 67 % der Fälle Antikörper gegen Hafer und behauptete, bei Gesunden seien diese Antikörper zunächst ohne schädigende Wirkung und würden sich unter Umständen erst im Laufe der Zeit zu allergisierenden Reaginen entwickeln.

Untersuchungen von Taylor (76) dagegen ergaben mit der Methode der Gliadin-KBR nur negative Titer in der Gruppe der gesunden Kontrollen.

Der Grund für diese differierenden Befunde ist nicht erklärbar.

Betrachtet man die Ergebnisse der Antikörperuntersuchungen bei denen andere Nachweisverfahren benutzt wurden (siehe Tab. 1), so gewinnt man den Eindruck, daß die Antikörperbildung gegen Gliadin bei Patienten mit chronischen Darmerkrankungen einerseits und Kindern ohne intestinale Affektionen andererseits nicht die Kriterien eines grundsätzlichen, sondern vielmehr die eines quantitativen Unterschiedes aufweisen. Je nach Methode und verwendetem Substrat variieren die Ergebnisse des positiven Antikörpernachweises bei Zöliakiekranken zwischen 10 - 100 %, bei den Kontrollen zwischen 0 - 55 %.

Eine klarere Trennung des Titerverhaltens zwischen Zöliakiekranken und Kontrollen fällt bei der Hämagglutination und der Immundiffusion im Gegensatz zur Gliadin-KBR auf. Dieser Umstand hängt wohl mit der höheren Empfindlichkeit der erstgenannten Nachweismethoden zusammen. Somit bieten die Antikörperuntersuchungen gegebenenfalls eine zusätzliche diagnostische Hilfe, sind jedoch aufgrund ihrer geringen Spezifität und Unempfindlichkeit von sehr bedingtem Nutzen.

Diese Aussage wird unterstrichen durch Verlaufsbeobachtungen bei 34 Patienten einer IV. Gruppe von Kindern, die nach dem Kriterium erhöhter Antikörpertiter, nämlich 1 : 128 und höher ausgewählt wurden. Bei keinem dieser Probanden konnte der ehemalige Verdacht einer Zöliakie aufrecht erhalten werden (vgl. Tab. 16).

Von nicht unwesentlichem Einfluß auf die Titerhöhe scheint der Zeitpunkt der Blutentnahme zu sein. Nach Berger (8) können aufgrund eines Absättigungsphänomens bei Zöliakiekranken sehr niedrige bzw. auch negative Titer auftreten, da das mit der Nahrung zugeführte Gluten die Antikörper an der Darmwand bindet. Erst nach Glutenentzug steigt nach seinen Untersuchungen der Titer selektiv bei Zöliakiepatienten wieder an oder wird überhaupt erst sichtbar.

Auch Bürgin-Wolff et al. (16), die den Immunfluoreszenz-Antikörpertest als Voruntersuchung bei Verdacht auf Zöliakie für geeignet halten, empfehlen eine Blutentnahme unter gliadinhaltiger Normalkost und im Falle eines negativen Resultats eine 2. Blutentnahme 4 - 8 Tage nach Beginn einer gliadinfreien Diät.

Durch unsere Resultate kann diese Auffassung nicht unbedingt bestätigt werden. Nur in 5 von 29 Fällen (siehe Tab. 13) fand sich ein Titeranstieg nach 5 - 7tägiger Diät, in 10 von 29 Fällen blieb der Titer gleich, während in fast der Hälfte der Fälle (14/29) ein Titerabfall um eine und mehrere Stufen ermittelt wurde. Mietens (57) konnte im Vergleich dazu unter den gleichen Voraussetzungen bei 8 von 19 Patienten einen Titeranstieg, bei 6 von 19 einen gleichbleibenden Titer und bei 5 von 19 einen Titerabfall um eine Stufe feststellen. Bei Titerkontrollen innerhalb eines Monats sah er bei 13 von insgesamt 30 Patienten einen Titeranstieg um bis zu 2 Stufen, bei 11 Kranken keine Veränderungen und bei 6 von 30 einen Titerabfall.

Titerschwankungen von 1 Titerstufe scheinen aber bei der visuellen Ablesemethode der Hämolyse im Rahmen der tolerablen Fehlerbreite zu liegen, was auch aus Tab. 14 ersichtlich ist. Von Vorteil für die Güte der dieser Arbeit zugrunde liegenden Bestimmungen der Gliadin-Antikörpertiter war, daß sie immer mit derselben Methode und von derselben Person durchgeführt wurden und daß Serienblutproben von verschiedenen Tagen in einer Versuchsreihe angesetzt wurden. Antikörper gegen Gliadin können noch jahrelang im Blut persistieren, auch wenn das schädigende Agens aus der Kost eliminiert wurde. Diätüberwachung anhand von Gliadintiterkontrollen ist daher kaum möglich. Zudem genügt die Zufuhr auch kleinster Mengen von Gliadin zur Erhaltung der Antikörpertiterspiegel im Serum (62). Nach Untersuchungen von Carswell und Ferguson (18) verloren die meisten Zöliakiekinder die Antikörper nach 2-monatiger Diät. Bei den Patienten, bei denen sie nicht verschwanden, wurde eine größere Glutenbelastung vor der Diät vermutet. Rossipal (65) ermittelte eine Halbwertszeit der Antikörperkonzentration von 27 bzw. 36 Tagen

nach Diätbeginn. Er errechnete eine exponentielle Abnahme der spezifischen Immunglobulinspiegel.

Anhand unseres in Tab. 12 zusammengestellten Krankengutes wird ersichtlich, daß Antikörper langzeitig persistieren können und daß sich kurzfristige Diätunterbrechungen nicht sofort in entsprechenden, lichtmikroskopisch erkennbaren Schleimhautläsionen niederschlagen. Elektronenmikroskopisch fanden jedoch Rubin et al. (68) schon Stunden nach Reexposition mit Gluten bei Zöliakiepatienten ein Ödem der Zotten, nach etwa 10 Stunden einen kompletten Zottenverlust.

Als Ursache für eine möglicherweise verminderte Antikörperproduktion im Stadium der floriden Zöliakie käme ein durch die rezidivierenden Durchfälle bedingter Eiweißverlust in Frage, da die Aminosäuren als Bausteine für die Antikörpersynthese benötigt werden. Aus einer Zusammenstellung unserer Befunde in Tab. 10 geht jedoch hervor, daß auch Patienten mit extrem niedrigen Eiweißspiegeln durchaus in der Lage sind, ausreichend Antikörper zu bilden. Ein Patient wies beispielsweise trotz eines Serumeiweißgehaltes von nur 3,4 g/100 ml einen Antikörpertiter von 1 : 256 auf.

Antikörper wandern bei der elektrophoretischen Aufteilung der Serumeiweißkörper in der Region der gamma-Globuline. Nach der Vorstellung von Jerne (44) befinden sich darunter sogenannte "natürliche" Antikörper, die primär ohne Mitwirkung von Antigenen entstanden sind. Gelangen nun Antigene wie zum Beispiel das Gliadin in den Organismus, so werden die Haftstellen des Antigens von den dazu passenden natürlichen Antikörpern besetzt. Diese Antigen-Antikörperkomplexe werden dann in Plasmazellen transportiert, in denen der "abgelieferte" Antikörper der Produktionszelle als Muster bzw. Matrize dient. Bei Fortbestehen des Antigenreizes gibt die Zelle die spezifischen Antikörper vermehrt an das Blut ab, die Antikörperspiegel im Blut steigen an. Bei erneutem Antigenkontakt steht dann eine größere Anzahl von Antikörpern zur Verfügung, dementsprechend wird die Antikörperbildung beschleunigt und verstärkt. Die Hypothese von

Jerne vermag also für quantitative Unterschiede in der Produktionsrate von Antikörpern zwischen erstem und wiederholtem Antigenkontakt eine plausible Erklärung geben. Sie macht deutlich, welch empfindliche Wechselwirkung zwischen Antigen-Aufnahme und Antikörperbildung besteht. Vielleicht ist hierin der Grund für die große Variationsbreite in den von einzelnen Autoren mitgeteilten Immunglobulinkonzentrationen zu suchen.

Nach Untersuchungen von Mietens (55, 56) sind Antikörper gegen Gliadin hauptsächlich der Immunglobulinklasse M zuzuordnen. In einer seiner Publikationen (56) wiesen 86 % der von ihm untersuchten Zöliakiekinder beträchtlich erhöhte IgM-Werte auf, meist jedoch auch erhöhte IgA Spiegel (62 %). Eine direkte Korrelation zwischen den Immunglobulinkonzentrationen und Höhe der Gliadin-Antikörper besteht nach dessen Meinung nicht. Zahlreiche Autoren (3, 12,28, 40, 42, 45, 46, 73) befürworten dagegen einen unmittelbaren Zusammenhang zur Dichte der plasmazellulären Infiltration in der Dünndarmmukosa.

Mietens vermutete eine erhöhte Aktivität der Plasmazellen im Intestinum (56). In Übereinstimmung mit letztgenanntem Autor traten auch in unserem Untersuchungsgut häufig überhöhte IgM-Werte auf. Dasselbe galt für die IgA-Spiegel, welche vor allem in den niedrigen Titerstufen der Gruppe III sehr deutlich angestiegen waren. Aufgrund der niedrigen Fallzahl fehlt aber dieser Aussage die notwendige Relevanz.

Wertvolle Mosaiksteine in der Komplettierung der Diagnose Zöliakie sind laborchemische Veränderungen, welche auf Resorptionsstörungen im oberen Dünndarmgebiet beruhen. Ziemlich konstant ist die Eisenresorption betroffen. Mikrozytäre Eisenmangelanämien waren auch in unserem Krankengut das häufigste Symptom. Als weitere klinisch-chemische Parameter für eine Malabsorption bzw. Maldigestion werden in der Literatur die Steatorrhoe mit ihren Folgeerscheinungen wie Erniedrigung des Serumkarotins, Gerinnungsstörungen, Retardierung der Handwurzelknochenentwicklung und Hypocholesterinämie, ferner pathologische Glucosetoleranztests, das sogenannte "Schneegestöber" in der Magendarmpassage als

Ausdruck der Hypersekretion und Hypermotilität des Darms und ein Vitamin B_{12}-Mangel, aufgeführt. Schließlich werden sog. Gliadinbelastungtests empfohlen (5, 6, 17, 31, 34, 59, 65, 74, 75, 82).

Als eine der wichtigsten Untersuchungen bei der Diagnostik der Zöliakie rückt u.E. nach der Biopsie der Xylosetest immer mehr in den Vordergrund. Dieser erscheint uns auch aufgrund unserer eigenen Beobachtungen als Hilfsparameter für die Indikationsstellung zur Biopsie verläßlicher als die Gliadin-KBR, ganz davon abgesehen, daß er gemessen an technischem und zeitlichem Aufwand viel einfacher durchführbar ist. Untermauert wird diese auch an unserem Krankengut gewonnene Erfahrung durch Arbeiten von Zieglauer et al. (84) und Tinschmann (77), welche einen signifikanten Unterschied der Xylosetests von Kindern mit subtotaler Zottenatrophie im Vergleich zu Kindern mit normaler Dünndarmschleimhaut, nicht jedoch zwischen Patienten mit partieller und subtotaler Zottenatrophie ermittelten. Die Treffsicherheit, bzw. die Verläßlichkeit des Tests nimmt mit höherem Alter der Kinder (über 2 Jahre) wegen der kompensatorisch erhöhten Resorptionsleistung der distalen Dünndarmabschnitte sowie bei diätetischer Anbehandlung der Kinder aus den eben erwähnten Gründen ab. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Brügmann (15) und weitere Autoren (6, 63, 70), die den Xylosetest u.a. zur longitudinalen Überwachung der Zöliakiekinder empfahlen. Der Xylosetest im 5 Std.-Urin, der inzwischen durch den 1 Std.-Xylosetest im Blut ersetzt worden ist, soll nach Delattre (20) und Ferrier (29) nicht zuverlässig mit den Schleimhautläsionen korrelieren und daher nur von begrenztem Wert sein. Diese Beobachtungen konnten an unserem Krankengut nicht bestätigt werden. Bei ca. 1/6 unserer Patienten verwendeten wir noch diesen Test, bei den übrigen Patienten kam jedoch der 45 min.- oder 1 Std.-Blutxylosetest zur Anwendung.

In Gruppe III der Zöliakiepatienten konnten in Übereinstimmung mit den oben zitierten Autoren tatsächlich nur bei 3/19 Kindern (16 %) normale Xyloseteste gefunden werden. Der Unterschied zur Gruppe II ist, - wie

aus Tab. 9 ersichtlich - überzeugend; bei regelrechten Schleimhautverhältnissen fiel der Test dort ausnahmslos bei allen Patienten normal aus. Der Blutxylosetest erscheint uns demnach als Screeningmethode für eine Zöliakie als durchaus geeignet.

Wenn man in der Diagnostik der Zöliakie einen erhöhten Gliadintiter als Auswahlkriterium für die Indikation zur Biopsie neben dem klinischen Erscheinungsbild und laborchemischen Hinweisen zugrundelegen würde, so wäre sicher mancher Patient übersehen und mancher Patient unnötig biopsiert worden.

Letztlich existiert kein verläßlicher Screeningtest. Die Kombination der von Harms (35) zusammengestellten klinischen Kriterien (siehe Tab.17) mit dem Xylosetest ist u.E. der zur Zeit beste "Filter" vor Durchführung einer Biopsie.

Tab. 17

Minimalkombinationen von Symptomen und Befunden, die für eine Zöliakieverdacht zu fordern sind und eine Biopsie indizieren (nach Harms (35))

Gedeihstörungen	}	
geblähtes Abdomen		in 59 % Zöliakie
abnorme Stühle	}	wahrscheinlich
Wesensveränderung	}	zusätzlich ein weiteres
Muskelhypotonie		Symptom:
Erbrechen		in 82 % Zöliakie
Appetitlosigkeit		wahrscheinlich

Die Ausprägung der Befunde bei Zöliakie ist abhängig von der Erkrankungsdauer, von der Art der Vorbehandlung, von Begleiterkrankungen und sicher auch von der Penetranz der genetischen Disposition. Deshalb steuern viele Autoren bei Verdacht auf Zöliakie ohne Umschweife auf

die Biopsie - nach Shmerling (75) ein problemloser Eingriff - als der sichersten Möglichkeit zur Diagnosestellung zu.

Für Weigel (81) ist der Befund einer subtotalen oder totalen Schleimhautatrophie am Übergang von Duodenum zu Jejunum (Treitzscher Winkel) beweisend für eine Zöliakie. Sicher ist dies nicht ganz richtig, denn gleichartige befunde wurden auch bei der Kuhmilchallergie und beim totalen IgA-Mangel erhoben (41, 43, 49, 79).

Die Schleimhautläsionen sind bei der Zöliakie im proximalen Anteil des Duodenums schwerer als im distalen, sie können je nach Dauer der Krankheit auch auf das Jejunum übergehen. Deshalb korrespondiert die klinische Erholungzeit mit der Länge des lädierten Darms (23, 28, 41, 45). Nach glutenfreier Ernährung kann es bis zu 2 Jahren dauern, bis sich die Schleimhaut völlig erholt hat (18), nach unseren eigenen Erfahrungen vergeht bis zur Restitution der Schleimhaut unter konsequenter Diät ein Zeitraum von 10 Monaten.

Die definitive Diagnose einer Zöliakie beruht letztlich nach den Postulaten von Visakorpi (79) auf dem bioptischen Nachweis einer subtotalen Zottenatrophie im proximalen Duodenum, der Restitution der Darmmukosa nach glutenfreier Ernährung und der Verschlechterung des klinischen Bildes und einer erneuten Läsion des Dünndarms nach Reexposition mit Gluten in der Nahrung.

Durch Vorschaltung im Routinebetrieb leicht durchführbarer Untersuchungen versucht man die Zahl der zu biopsierenden Patienten einzuengen.

Die Gliadin-Komplementbindungsreaktion eignet sich u.E. aufgrund der hier dargestellten schlechten Korrelation zur Schleimhautmorphologie und vor allem wegen der Häufung falsch positiver Antikörpertiter bei entzündlichen Darmerkrankungen dazu nicht. Der Xylosetest - in der Methodik viel weniger aufwendig. scheint aufgrund seiner eindeutigeren Aussage die bessere Alternative zu sein.

E) ZUSAMMENFASSUNG

In einer katamnestischen Studie an 94 Patienten der Universitätskinderklinik Würzburg wurde durch Gegenüberstellung von Dünndarmbiopsiebefunden und den zur gleichen Zeit mit Hilfe der Gliadin-Komplementbindungsreaktion bestimmten Antikörpertitern der Aussagewert dieser immunologischen Methode vornehmlich im Hinblick auf das Vorliegen einer Zöliakie geprüft.

Kriterien für die Aufteilung der Patienten in drei Gruppen war der morphologische Dünndarmschleimhautbefund. In der Gruppe der Patienten mit unauffälliger Dünndarmschleimhaut fanden sich bei 17 von 23 Patienten (74 %), in der Gruppe derer mit leichter, unspezifischer Schleimhautschädigung bei 15 von 34 Fällen (44 %) und in der Gruppe derer mit subtotaler und totaler Zottenatrophie bei nur 18 von 37 Patienten (49 %) Antikörpertiter von 1 : 128 und höher. 19 von 37 Patienten (51 %) hatten trotz geschädigter Darmmukosa Gliadinantikörpertiter unter 1 : 128.

Bei einer vierten Gruppe von 34 nichtbiopsierten Patienten mit hochpathologischen Gliadin-Antikörpertitern konnte die ehemals vermutete Diagnose durch den weiteren Verlauf ausgeschlossen werden.

Von den drei Hauptimmunglobulinen waren in Gruppe III bei der Hälfte der Probanden das Serum-IgM, bei fast 2/3 das Serum-IgA deutlich erhöht.

Die Xyloseteste erwiesen sich als Suchtest für eine Zöliakie als brauchbar, sie fielen in der fraglichen Gruppe III tatsächlich in 84 % pathologisch aus, während die Xyloseresorption in Gruppe I (normaler Schleimhautbefund) bei keinem Kind erniedrigt war. Da die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse der mit unterschiedlichen Methoden ermittelten Gliadin-

Antikörperkonzentrationen bei Zöliakiekranken in erheblichem Maße variieren und die Treffsicherheit je nach Autor zwischen 10 und 100 % angegeben wurde, da sich ferner auch bei unseren Studien keine eindeutige Zuordnung der Gliadin-KBR zu dem Krankheitsbild der Zöliakie erkennen ließ, sollte u.E. auf die Gliadin-KBR-Bestimmung zugunsten des 1 Std.-Blutxylosetestes als Screening in der Diagnostik der Zöliakie verzichtet werden.

Herrn Prof. Dr. J. STRÖDER danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. R. JESCHKE für seine wertvollen Ratschläge und unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. KASPER danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Ebenso geht mein Dank an Frau HERBST, die durch jahrelange Arbeit im Labor die Voraussetzungen für diese Arbeit schuf.

F) LITERATURVERZEICHNIS

1	Alarcón-Segovia, D., Herskovic, T., Wakim, K.G., Green, P.A. and Scudamore, H.H.	Presence of Circulating Antibodies to Gluten and Milk Fractions in Patients with Nontropical Sprue Am. J. Med. 36, 485 (1964).
2	Baker, P.G., Barry, R.E., Read, A.E.	Detection of continuing gluten ingestion in treated coeliac patients Brit. med. J. I, 486 (1975).
3	Baklien, K., Brandtzael, P. and Fausa, C.	Immunglobuline in jejunal mucosa and serum from patients with adult coeliac desease Scand. J. Gastroent. 12, 149 (1977).
4	Barry, R.E. and Read, A.E.	Coeliac Disease and Malignancy Quart. J. Med. 1968, 665 (1975).
5	Bender, S.W.	Zoeliakie bei Kindern Dtsch. Ärzteblatt 5, 281 (1974).
6	Bender, S.W., Posselt, H.-J., Strobel, St. und Röttger, P.	Neuere Aspekte der pädiatrischen Gastroenterologie Internist 17, 169 (1976).
7	Berger, E.	Coeliakie und Antikörper gegen Nahrungsmittel-Antigene Ann. paediat. (Basel) 188, 297 (1957).
8	Berger, E.	Zur allergischen Genese der Coeliakie Ann. paediat. (Basel) Suppl. 67, 1 (1958).
9	Berger, E., Freudenberg, E.	Ist die Coeliakie durch Allergie gegen Gliadin bedingt? Schweiz. Med. Wschr. 15, 549 (1963).

10	Berger, E., Bürgin-Wolff, A., Freudenberg, E.	Diagnostische Bewertung des Nachweises von Gliadin-Antikörpern bei Coeliakie Klin. Wschr. 42, 788 (1964).
11	Bolt, R.J., Pollard, H.M. and Mc Cool, S.	Staining of enzymes in mucosa of the small bowel, using a peroral biopsy tube Am. J. Clin. Path. 34, 43 (1960).
12	Booth, C.C.	The enterocyte in coeliac disease Brit. med. J. 4, 14 (1970).
13	Boyden, S.V.	The absorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera Journal of Experimental Medicine 93, 107 (1951).
14	Breton, A., Vandendorp, F. and Dubois, O.	L'effect pathogéne du gluten au cours de la maladie coeliaque : déficit enzymatique ou réaction allergique? Pédiatrie 14, 5 (1959).
15	Brügmann, G., Niessen, K.H., Schmidt, K. und Höntzsch, D.	Xylose-Laktose-Belastungtests bei Kindern Mschr. Kinderheilk. 124, 54 (1976).
16	Bürgin-Wolff, A., Hernandez, R., Just, M., Signer, E.	Immunfluorescent antibodies against gliadin: a screening test for coeliac disease Helv. Paediat., Acta 21, 375 (1976).
17	Careddu, P, Giovannini, M. und Cevini, G.	Vorübergehende Disaccharidintoleranz bei den Ernährungsstörungen des Säuglingsalters Helv. paed. Acta 18, 97 (1963).
18	Carswell, F., Ferguson, A.	Plasma food antibodies during withdrawal and reintroduction of dietary gluten in coeliac disease Arch. Dis. Childh. 48, 583 (1973).
19	Cornell, H.J.	Circulating antibodies to wheat gliadin fractions in coeliac disease Arch. Dis. Child. 49, 454 (1974).

20	Delattre, P., Dhout, J.L., Farriaux, J.-P. et Fontaine, G.	Le test au Xylose dans les atteints de la muqueuse intestinale Nouv.Presse mèd. 5, 548 (1976).
21	Dicke, W.K.	Coeliakie. Een Onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansorten op de lijder an Coeliakie Thesis, Utrecht 1950.
22	Dicke, W.K.	De subacute, chronische en recidiverende darmstoorms van de klenter Nederlandsch Tijschrift vorr Geneeskunde 96, 860 (1952).
23	Donald, Mac,W.C., Brandborg, L.L., Flick, A.L., Trier, J.S., Rubin,C.E.	Studies of celiac sprue IV. The response of the whole length of the small bowel to a gluten-free diet Gastroenterology 47, 573 (1964(.
24	Douwes, F.R., Lippmann-Nielsen, I. und Hanke, R.	Gliadin-induzierte Migrationshemmung peripherer Leukozyten in der Agarose-plattentechnik bei Patienten mit Coeliakie Dtsch.med.Wschr.102, 721 (1977).
25	Ellenberg, H., Bookman, J.J.	Diabetic diarrhea with malabsorption syndrom Diabetes 9, 14 (1960).
26	Emons, D. und Rotthauwe, H.W.	Dünndarmsaugbiopsie im Kindesalter: Technik, Komplikationen, Bedeutung für die Diagnose intestinaler Erkankungen Klin.Wschr.49, 695 (1971).
27	Fallström, S.P., Winberg, J. and Andersen, H.J.	Cow's milk induced malabsorption as a precursor of gluten intolerance Acta Paediat. Scand.54, 101 (1965).
28	Falkuk, Z.M. and Strober, W.	Glutensensitive enteropathy: Synthesis of antigliadin antibodies in vitro Gut 15, 947 (1974).
29	Ferrier, P., Hampai, A., Baumgart, C.	Evaluation du test au D-Xylose chez l'enfant normal Helv. paed., Acta 18, 203 (1963).

30 Freudenberg, E., Bürgin-Wolff, A. — Kritische Bemerkung zur Technik der Bestimmung von Antikörper gegen Gliadin Z.Kinderheilk. 93, 46 (1965).

31 Grüttner, R. und Lücking, Th. — Moderne Aspekte in der Diagnostik der Coeliakie Mschr. Kinderheilk. 119, 41 (1971).

32 Gee, S. — On the coeliac affection St.Bart.Hosp. Rep. 24, 17 (1888).

33 Green, P.A., Wollaeger, E.E., Sprague, E.G., Brown, A.L.Jr. — Diabetes mellitus associated with non-tropical Sprue. Report of four cases Diabetes 11, 388 (1962).

34 Hamilton, J.R., Lynch, M.J., Reilly, D.J. — Active coeliac disease in childhood. Clinical and laboratory findings of forty-two cases Quart.J.Med. N.S.38, 135 (1969).

35 Harms, H.K. — Retrospektive Analyse der Symptome und Befunde von 367 unter Coeliakie-Verdacht biopsierten Kindern im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Indikation zur Dünndarmbiopsie Vortrag auf der 26. Tagung der süddeutschen Kinderärzte, Stuttgart 1977.

36 Harris, O.D., Cooke, W.T., Thompson, H. and Waterhouse, R. — Amer.J.Med.42, 899 (1967).

37 Heiner, D.C., Lakey, M.E., Wilson, J.F., Gerrard, J.W., Shwachmann, H., Khaw, K.-T. — Precipitins to antigens of wheat and cow's milk in coeliac disease J.Pediat. 61, 813 (1962).

38 Heubner, O. — Über schwere Verdauungsinsuffizienz beim Kind jenseits des Säuglingsalters Jb. Kinderheilkunde 70, 667 (1909).

39	Herter, C.	Observations on intestinal infantilism Trans. Ass. Amer. Phys. 25, 528 (1910).
40	Holland, P.D.J., Browne, O., Tempany, E., Doyle, E.	Autoantibodies and the coeliac syndrom in children J. Irish med. Ass. 62, 257 (1969).
41	Iancu, T., Elian, E.	The intestinal microvillus Acta Paediatr. Scan. 65, 65 (1976).
42	Immonen, P.	Levels of the serum immunoglobulins gammaA gammaG and gammaM in the malabsorption syndrom in children Ann. Paediat. Fenn. 13, 115 (1967).
43	Jeffries, G.H., Weser, E., Sleisenger, M.H.	Malabsorption Gastroenterology 56, 777 (1969).
44	Jerne, N.K.	The natural-selection theory of antibody formation Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)41, 849 (1955).
45	Katz, J., Kantor, F.S., Herskovic, T.	Intestinal antibodies to wheat fractions in celiac disease Ann. intern. Med. 69, 1149 (1968).
46	Kenrick, K.G., Walker-Smith, J.A.	Immunglobulins and dietary protein antibodies in childhood coeliac disease Gut 11, 635 (1970).
47	Kivel, R.M., Kearns, D.H., Liebowitz, D.	Significance of antibodies to dietary proteins in the serum of patients with nontropical Sprue New Engl. J. Med. 271, 769 (1964).
48	Kramer, van de, J.H. and Weijers, H.A.	Coeliac disease V. some experiments on the cause of the harmful effect of wheat gliadin Acta paedit. 44, 465 (1955).
49	Kuitunen, P., Visakorpi, J.H., Hallmann, N.	Histopathology of duodenal mucosa in malabsorption syndrom induced by cow's milk Ann. paediat. (Basel) 205, 54 (1965).

50	Mietens, C.	Die Serum AK gegen Nahrungsproteine bei Kindern mit chronischen Darmerkrankungen Berichte des VII. Internationalen Ernährungskongress, Hamburg, Bd. I 352 (1966).
51	Mietens, C.	Untersuchungen über die Antikörperbildung gegen Gliadin und Milchproteine I Z. Kinderheilk. 98, 254 (1967).
52	Mietens, C.	Untersuchungen über die Antikörper gegen Gliadin und Milchproteine II Z.Kinderheilk. 99, 130 (1967).
53	Mietens, C.	Moderne Methoden zur Diagnose der Coeliakie Pädiat.Prax.8, 43 (1969).
54	Mietens, C., Vogel, A.	Antikörper gegen Nahrungsproteine und Veränderungen der Dünndarmschleimhaut bei Kindern mit Hepatitis epidemica Dtsch.med.Wschr.95, 950 (1970).
55	Mietens, C., Johannsson, S.G.O., Bennich, H.	Serumkonzentrationen der Immunglobuline bei Kindern im Verlauf der Coeliakie unter besonderer Berücksichtigung von IgE Klin.Wschr.49, 256 (1971).
56	Mietens, C.	Untersuchungen der Immunglobuline bei Patienten mit Coeliakie Mschr.Kinderheilk. 117, 284 (1969).
57	Mietens, C.	Immunologische Aspekte der Coeliakie Pädiat.Pädiol.8, 68 (1973).
58	Reish, Mc, A.S. and Anderson, C.M.	Celiac disease: The disorder in childhood Clin.Gastroenterol. 3, 127 (1974).
59	Nordio, S., Cordone, G., Gatti, R., Marchi, A.G., Moscatelli, P. and Vignola, P.	A few enzymatic and immunologic researches in children with coeliac disease and other chronical enteropathies and with immunologic deficiencies Helv.paediat., Acta 25,62 (1970).

60	Ouchterlony, Ö.	In vitro method for testing the toxin-producing capacity of diphtheria bacteria Acta path. et microbiol. scandinav. 25, 186 (1948).
61	Padykula, H.A., Strauss, E.W., Ladman, A.J. and Gardner, F.H.	A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical Sprue Gastroenterology 40, 735 (1961).
62	Pokorná, M., Sourek, J., Svejcar, J.	Die Bedeutung der Präzipitine gegenüber Gliadin im Serum von Kindern mit Coeliakie Helv.paediat., Acta 18, 393 (1963).
63	Rolles, C.J., Kendall, M.J., Nutter, S., Anderson, C.M.	One-hour-blood-Xylose. Screening test for coeliac disease in infant and young children Lancet II, 1043 (1973).
64	Rossipal, E.	Nachweis von pracipitierenden Antikörpern gegen wäßrige Mehlextrakte bei Coeliakie U.Kinderheilk. 110, 188 (1971).
65	Rossipal, E.	Bestimmung präcipitierender Antikörper gegen Kleinberproteine zur Kontrolle der Einhaltung einer glutenfreien Diät bei Zöliakie Arch. Kinderheilk. 183, 270 (1971).
66	Rotthauwe, H.W., Sennekamp, J., Emons, D. und Becker, M.	Antiretikulin-Antikörper und präcipitierende Antikörper gegen Nahrungsmittelproteine im Serum von Kindern mit Zöliakie Z. Kinderheilk. 121, 215 (1976).
67	Rubin, C.E., Brandborg, L.L., Phelps, P.C., Taylor, A.B.	Studies of celiac disease I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic Sprue Gastroenterology 38, 28 (1960).
68	Rubin, C.E.	Malabsorption: Celiac Sprue Ann.Rev.Red.12, 39 (1961).
69	Rubin, C.E., Fauci, A.S., Sleisenger, M.H., Jeffries, G.H.	Immunfluorescent studies in adult coeliac disease J.clin.Invest. 44, 475 (1965).

70	Schaad, U.	Blood-Xylose Test in Childhood: Correlation between One-Hour-Blood-Xylose levels and number of intra-epithelial lymphocytes in intestinal mucosa in Coeliac Disease Helv. paed., Acta 30, 331 (1976).
71	Schulz, P.G., Gathof, Haug	Normalwerte der Immunglobuline Ärztl. Lab. 20, 151 (1974).
72	Seah, P.P., Fry, L., Hofbrand, A.V., Holborow, E.J.	Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease Lancet I, 834 (1971).
73	Shiner, M. und Birbeck, M.S.C.	The microvilli of the small intestinal surface epithelium in celiac disease and in idiopathic steatorrhoea Gut 2, 277 (1961).
74	Shmerling, D.H.	Die Coeliakie (Eine Übersicht) Internist 6, 46 (1965).
75	Shmerling, D.H.	Malresorption im Kindesalter: Übersicht über Diagnose und Therapie der Mucoviscidose und der Zoeliakie (Malresorption) Praxis (Bern) 57, 359 (1968).
76	Taylor, K.B., Thompson, D.L., Truelove, S.C., Wright, R.	An immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhoe: serological reactions to gluten and milk protein Brit. med. J. II, 1727 (1961).
77	Tinschmann, P., Berthold, F.	D-Xylose Resorptionstest und quantitative Immunglobulinbestimmung als Auswahlkriterien zur Durchführung der oralen Dünndarmbiopsie Mschr. Kinderheilk. 122, 575 (1974).
78	Vinnik, I.E., Kern, F., Jr., Struthers, J.E.	Malabsorption and diarrhea of diabetes mellitus Gastroenterology 43, 507 (1962).

79	Visakorpi, J.K.	Definition of Coeliac Disease in children Proceedings of the Second International Coeliac Symposium S. 10-16 (1974).
80	Weber, A., Riecken, E.O., Martini, C.A.	Über katamnestische Untersuchungen bei jugendlichen Coeliakie-Patienten Dtsch. med. Wschr. 94, 2206 (1969).
81	Weigel, W.	Die Duodenalbiopsie als Methode der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Kindern mit Coeliakie Mschr. Kinderheilk. 117, 7, 481 (1969).
82	Weijers, H.A.	Diagnostic criteria in coeliac disease Acta paediat. Scand. 59, 461 (1970).
83	Woychick, J.H., Boundy, A. and Dimler, R.	Starch gel electrophoresis of wheat gluten proteins with concentrated urea Arch. of Biochem. and Biophys. 94, 477 (1961).
84	Zieglauer, H., Jarosch, E., Glatze, J.	Über die Aussagekraft der Serum-Xylose-Tests im Vergleich zur Morphologie der Dünndarmschleimhaut beim Malabsorptionssyndrom Paediat. Pädiol. 12, 393 (1977).

LEBENSLAUF

Am 17. Juli 1949 wurde ich als Tochter des Kinderarztes Gerhard Körver und seiner Ehefrau Marianne in Mainz geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Duisburg von 1956-1960 und des Gymnasiums Hüttental-Weidenau von 1960-1969 erhielt ich an den Walner-Schulen in München eine Ausbildung als medizinisch-technische Assistentin.

Von 1972 - 1973 arbeitete ich bis zum Beginn des Medizinstudiums in Erlangen in der I. Universitätsfrauenklinik in München im klinisch-chemischen Labor. Nach dem 1. Staatsexamen in Erlangen wechselte ich wegen meiner Heirat mit dem damaligen Elektroingenieur und jetzigen Medizinstudenten Christopher Ross an die TU in München. In Würzburg beendete ich dann mit dem 3. Staatsexamen im Juni 1979 mein Studium und bin seit Juli 1979 als Assistenzärztin auf der inneren Abteilung des Juliusspitals in Würzburg tätig.

Würzburg, im Juli 1980

Eva Ross

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80